

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

925

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre KAUFFMANN

Né le 25 janvier 1914, à Asnières (Seine)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE L'ASTHME

(FOLLICULINOTHÉRAPIE)

Président : M. VILLARET, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RAGINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre KAUFFMANN

Né le 25 janvier 1914, à Asnières (Seine)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE L'ASTHME

(FOLLICULINOTHÉRAPIE)

Président : M. VILLARET, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOËCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÉNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SEZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

M. LE DOCTEUR RENÉ KAUFFMANN (d'Asnières)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A M. LE PROFESSEUR VILLARET

Professeur de Clinique propédeutique à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Broussais-La Charité
Officier de la Légion d'honneur
Officier d'Instruction publique

*Que nous remercions de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence de
cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR HALBRON

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'honneur

*Que nous remercions pour le sujet de
cette thèse et les conseils qu'il nous a pro-
digés dans l'élaboration de ce travail.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DE L'ASTHME (FOLLICULINOTHÉRAPIE)

I

INTRODUCTION

L'asthme est une manifestation univoque qui a à sa base des causes diverses, des mécanismes pathogéniques variés.

On ne peut appliquer à tous les cas d'asthme le même traitement. Celui-ci doit s'inspirer de la cause déclanchante, du mécanisme mis en jeu par l'organisme pour que se constitue l'accès.

Rien n'est aussi ardu que cette recherche étiologique de l'asthme.

« L'asthme n'est pas en général le résultat d'une seule cause, c'est un véritable complexe où il est souvent difficile d'apprécier l'importance des *diverses causes* » (Bezançon).

A lire les nombreuses publications concernant le traitement de l'asthme, il semblerait que son traitement soit actuellement parfaitement au point. En

réalité toutes les thérapeutiques sont décevantes.

C'est avec scepticisme qu'il faut envisager la guérison de l'asthme, une crise pouvant survenir après une longue accalmie.

II

LES ASTHMES GRAVES

Il est classique de dire que l'asthme est une affection bénigne et que la mort ne vient jamais terminer ces crises qui sont impressionnantes, mais qui n'ont pas de gravité.

En réalité il faut opposer la bénignité de l'asthme à crises peu fréquentes, séparées par de longues phases de silence, et la malignité de l'asthme dont les accès se rapprochent, se multiplient, pour ne plus constituer qu'une seule et interminable crise.

*
* *

Bien des auteurs ont vu l'évolution grave de l'asthme :

Frankel (1898), Jezierski (1905), Ellis (1908), Marcheberg (1909), Marchand (1916-18), cités par A. Lemaire, Léon Kindberg et Levesque (1923), à propos d'un cas personnel, Walther Dehner (1927), Pasteur Vallery-Radot, Marcel Brulé (1935) ont publié des observations d'asthme ayant abouti à la mort.



Les asthmes graves se présentent sous des aspects très divers. Ils sont reliés par :

- l'absence ou le peu d'importance des facteurs étiologiques dans leur histoire : ils surviennent en tous lieux, toutes saisons, malgré tous les régimes ;
- leur persistance, voire même leur aggravation progressive.

Sans parler des asthmes graves à prédominance congestive, des asthmes graves à dyspnée permanente, simulant l'emphysème, des asthmes graves avec participation cardio-hypertensive, nous aurons en vue ici les asthmes graves à prédominance exsudative. C'est l'asthme réalisé dans l'observation que nous rapportons plus loin.

Ce sont des accès d'asthme subintrants ; quatre, cinq, huit, dix accès se succèdent dans les 24 heures. Chaque accès se terminant par des quintes très pénibles et le rejet d'une expectoration.

Cette gêne fonctionnelle retentit sur l'état général.

L'amaigrissement est rapidement important, résultant de la sous-alimentation, de l'insomnie, de l'angoisse continuelle.

L'hypotension est presque constante malgré les injections pluri-quotidiennes d'adrénaline.

L'insuffisance cardiaque n'est presque jamais obser-

vée dans l'état de mal asthmatique de ce type, même après de longues années.

C'est à cette forme d'asthme qu'appartiennent la majorité des cas mortels d'asthme signalés dans la littérature ; la mort survient par asphyxie. L'autopsie a constamment révélé l'oblitération des fins canaux bronchiques et brachioliques par un mucus congloméré.

Seule une thérapeutique pathogénique peut diminuer la gravité de cette évolution.

III

OBSERVATIONS

A. — Observation personnelle.

M^{lle} Elisabeth C..., domestique, entre à l'hôpital le 19 mai 1939.

Elle est âgée de 21 ans. Ayant toujours vécu à la campagne, elle est à Paris depuis 15 jours seulement. Des crises de dyspnée l'obligent à interrompre son travail. Celles-ci motivent son entrée à l'hôpital.

Dans les antécédents de la malade, on ne retrouve que des maladies infantiles bénignes, jusqu'à l'apparition des premières crises de dyspnée.

Sa mère, ses frères et sœurs sont bien portants. Son père est mort accidentellement il y a sept ans. Aucun des membres de la famille de cette jeune fille n'a eu à sa connaissance de crises d'asthme.

Le début des accidents dyspnéiques remonte à l'âge de 16 ans. M^{lle} Elisabeth C. aurait eu alors un épisode fébrile s'accompagnant de toux et durant une quinzaine de jours, pour lequel on aurait fait le diagnostic de bronchite. C'est à son déclin qu'est apparu brusquement la nuit la première crise dyspnéique, qui se reproduit les nuits suivantes et cela pendant une huitaine de jours.

La malade reste ensuite sans aucun trouble pendant quelques mois. A l'occasion d'un coryza survient une nouvelle crise qui se répète les nuits suivantes.

Depuis cette époque les attaques de dyspnée sont fréquentes ; elles durent de quinze jours à trois semaines et ne sont plus séparées que par des intervalles d'un mois à peine.

Nous voyons pour la première fois la malade le 19 mai 1939, à son entrée dans le service du D^r Halbron à l'Hôtel-Dieu.

C'est une jeune fille qui a un bon aspect général, mesurant 1 m. 53 ; elle pèse 46 kgr. 500 ; elle ne paraît pas amaigrie, respire facilement, ne présente aucune cyanose de la face ni des extrémités.

Sa température est à 37°8.

En l'interrogeant on apprend que huit jours auparavant elle aurait eu un coryza avec éternuements et écoulement nasal. Elle n'a pas pris sa température. Dans la nuit du 16 au 17 la malade est éveillée par une crise de dyspnée qui se reproduit les deux nuits suivantes.

Le 19 elle s'endort facilement, ne présentant alors aucun symptôme fonctionnel, ni dyspnée, ni toux, ni expectoration.

A 2 h. du matin elle est réveillée par une sensation de plénitude anormale, de réplétion du thorax.

Bientôt la dyspnée s'installe et progressivement devient importante. La malade est angoissée, s'assied sur son lit.

Tous les muscles sont contractés, le thorax un peu penché en avant, la tête rejetée en arrière.

La face est pâle, couverte de sueurs, les yeux injectés, brillants et angoissés, les pupilles dilatées ; elle ne parle pas, ne répond pas aux questions qu'on lui pose, semblant uniquement occupée à lutter contre l'asphyxie.

L'examen montre qu'il s'agit d'une dyspnée asthmatique typique. C'est une bradyspnée, le rythme respiratoire est ralenti, bien que les pauses soient supprimées. Le rythme est inversé, l'expiration se prolonge, est deux, trois fois plus longue que l'inspiration ; elle est pénible, bruyante, sifflante.

Le thorax de la malade apparaît globuleux, dilaté, avec immobilité des parois, éloignement des espaces intercostaux, saillie des muscles respiratoires ; il est anormalement sonore.

A l'auscultation, on perçoit à peine l'inspiration qui est lointaine, heurtée. L'expiration est prolongée, bruyante, sifflante.

Le pouls petit est régulier, on compte 72 pulsations par minute. La tension artérielle est à 10 1/2-7 1/2, mesurée au sphymomanomètre de Vaquez.

A 3 h. du matin la crise persistant aussi intense, on pratique une injection sous-cutanée d'Evatmine.

Dès lors la dyspnée s'atténue un peu, l'angoisse s'apaise ; il survient une toux de plus en plus fréquente, quinteuse, grasse, ramenant une expectoration peu abondante, 2 à 3 crachats blancs grisâtres, opalins, visqueux réalisant les crachats perlés typiques de Laënnec, venant encore confirmer le diagnostic de crise d'asthme.

Epuisée, la malade s'endort.

Le lendemain matin 20 mai, la malade n'a pas retrouvé son excellent aspect de la veille. Elle reste un peu dyspnéique, son expiration est toujours longue, difficile, sifflante. La température rectale est à 36°8.

Des râles bronchiques sont perçus dans les 2 hémithorax. Une radiographie est faite ce jour-là ; elle montre que les coupes diaphragmatiques sont un peu abaissées, répon-

dant aux 10 premiers espaces intercostaux. Leur forme est modifiée, elles ont perdu leur convexité, descendant obliquement vers les sinus, dégageant à gauche la pointe du cœur. Les ombres hilaires semblent normales ; on remarque cependant qu'à droite l'ombre est plus allongée qu'il n'est habituel, descendant vers le diaphragme suivant le bord droit du cœur.

L'aspect du parenchyme pulmonaire n'est nullement modifié ; sa transparence est absolument normale.

L'examen des crachats montre la présence de cellules éosinophiles en grande abondance.

On ne trouve pas de bacille acido-alcoolo résistant.

Les bruits du cœur sont réguliers sans bruit surajouté. La tension artérielle est à 11-8.

Le foie déborde légèrement les fausses côtes.

Le reste de l'examen somatique ne montre rien d'anormal ; il n'y a pas de troubles digestifs, pas de troubles neurologiques, les urines sont claires ne contenant ni sucre, ni albumine.

Il n'y a pas signe d'atteinte thyroïdienne, pas de goître, pas d'exophtalmie, pas de tremblement, pas de tachycardie.

Aucun signe de myxœdème.

Il n'a pas été fait de métabolisme de base, ni de dosage du cholestérol sanguin.

L'interrogatoire ne permet pas non plus de trouver de troubles ovariens, ni de rapport entre la menstruation et les crises d'asthme.

Cette jeune fille a été réglée pour la première fois à 12 ans, alors que la 1^{re} crise est apparue à 16 ans. Depuis elle serait régulièrement réglée. Trois jours tous les vingt-huit jours, et elle n'aurait pas noté de coïncidence entre la date des règles et les attaques d'asthme.

La numération globulaire est faite le matin au réveil :

globules rouges 4.200.000

globules blancs 5.200

dont 14 % d'éosinophiles.

Il n'a pas été fait de myélogramme.

Le diagnostic d'asthme étant fait, on prescrit une injection quotidienne de 10 cm³ de gluconate de calcium à 10/100, l'injection de deux centigrammes d'éphédrine, et de dix centigrammes de gardénal.

Vers 11 h. du matin la malade est prise d'une quinte de toux spasmodique qui dure une dizaine de minutes, se terminant par l'émission de deux ou trois crachats.

Cependant la dyspnée persiste, s'intensifie même et une nouvelle crise d'asthme survient dans l'après-midi nécessitant pour la calmer une injection d'évatomine.

La malade a deux autres crises dans la nuit.

Le 21 mai dans la matinée, l'état de la malade semble s'être aggravé, elle est très dyspnéique cyanosée, elle répond difficilement aux questions, les efforts produisant des quintes de toux. Elle affirme n'avoir jamais noté aucune condition particulière lors de la production de ses crises, quelle que soit son alimentation, quelle que soit la saison, quel que soit le lieu où elle se trouve ; et les crises sont apparues aussi bien dans la Nièvre où elle était auparavant qu'à Paris.

Le seul point que l'on puisse retenir est que chaque attaque est précédée d'un coryza. Un examen oto-rhino-laryngologique est pratiqué le 21 mai. Le spécialiste signale que les cornets moyens sont polypoïdes et conseille une désinfection nasale.

De plus, on prescrit outre le gardénal, le traitement cal-

cique et l'éphédrine, et XX gouttes de Belladone par jour.

Malgré cela les crises sont de plus en plus fréquentes, nécessitant cinq injections d'évartmine dans les 24 h. ; entre les crises la dyspnée persiste. Toute alimentation est impossible, la malade refusant la nourriture ; celle-ci provoque des crises qui d'ailleurs se terminent par un vomissement.

La malade est bouffie, blafarde, constamment assise sur son lit, anhélanter et devant la persistance de ces symptômes on appelle d'urgence l'oto-rhino-laryngologiste de garde. Le 23 mai dans l'après-midi, celui-ci note en effet que les cornets moyens sont un peu hypertrophiés, mais il ne pense pas que là soit la cause de l'asthme. En tout cas, l'état de la malade ne permet pas une intervention dans le nez.

L'état de mal asthmatique persiste ; et le 24 mai on tente l'infiltration du ganglion stellaire gauche par voie postérieure. Celle-ci ne semble pas avoir été réalisée, la malade ne présentant aucune modification ni de la fente palpébrale, ni de la pupille, aucune manifestation vaso-motrice.

L'état est d'ailleurs inchangé, les crises sont de plus en plus fréquentes ; elles semblent céder à l'évartmine et au sérum de Heckel, mais l'amélioration est éphémère, et les crises demeurent subintrantes.

Le 26 mai on essaie de nouveau l'infiltration stellaire sans plus de résultat que deux jours auparavant.

Le même jour devant l'augmentation des crises, l'aspect inquiétant de la malade, on fait une injection intra-veineuse de un quart de milligramme d'atropine. L'injection est faite très lentement, mais elle ne semble pas donner le résultat escompté.

Immédiatement la malade pâlit encore, une apnée s'installe, le pouls est petit, incomptable et la mort semble imminente. Cependant au bout de quelques instants la respira-

tion se rétablit difficile ; le pouls se ralentit, est mieux frappé.

Les crises d'asthme persistent d'ailleurs et bientôt l'état de la malade semble inquiétant ; et malgré la bénignité habituelle des attaques d'asthme on craint une évolution fatale.

Cependant les jours suivants, sous l'influence des injections d'évamine de sérum de Heckel, de morphine même, à laquelle on est obligé de recourir, l'état de la malade semble s'améliorer. Les crises sont moins fréquentes, séparées par des périodes de rémission complète.

Pendant les premiers jours du mois de juin, on ne compte plus qu'une crise par nuit et dans la journée une quinte de toux spasmodique.

Du 5 au 14 juin, il y a disparition complète des crises. La malade reste très fatiguée après cette attaque asthmatique qui a duré près de trois semaines.

Elle a maigri, ne pesant plus le 8 juin que 44 kgr., elle est pâle, affaiblie.

Mais cette accalmie ne va pas durer.

Dès le 12 juin on constate la réapparition de quintes de toux spasmodique.

Dans la nuit du 15 au 16, nouvelle crise d'asthme, de même que lors de la première attaque subie dans le service ; les crises deviennent de plus en plus fréquentes, subitrantes, semblent mettre en danger la vie de la malade. Toute alimentation est impossible ; on est obligé de recourir pour l'hydrater au goutte à goutte rectal.

La température s'élève, oscillant autour de 38° sans que l'on trouve aucun phénomène infectieux pulmonaire. Tous les examens de crachats ont montré l'absence de bacille de Koch.

La tension artérielle s'abaisse, atteignant 9-6 le 24 juin, et cela malgré les injections multiquotidiennes d'adrénaline. L'amaigrissement s'accroît, la malade pèse 41 kgr. le 24 juin.

Et ainsi pendant trois semaines on voit se produire une nouvelle attaque d'asthme en tous points semblable à la première.

Puis après une rémission de huit jours survient une nouvelle attaque comparable aux précédentes.

C'est alors qu'on est frappé par le fait que le début des attaques est séparé par une période d'un mois environ.

On interroge de nouveau la malade pour essayer de trouver un rapport de ce cycle asthmatique avec le cycle ovarien, et on apprend que depuis son entrée dans le service elle n'a pas eu ses règles.

Un examen permet facilement d'écarter le diagnostic de grossesse.

Le 18 juillet, on prescrit une injection intra-musculaire hebdomadaire de 10.000 unités internationales de folliculine cristallisée jusqu'à réapparition des règles.

La 1^{re} injection est pratiquée le 19 juillet alors que les crises d'asthme étaient subintrantes.

Dans la nuit du 19 au 20 juillet, on constate que la dyspnée diminue et la malade a seulement une crise paroxysmique. C'est la dernière crise qu'elle a eu dans le service.

Le 20 juillet, la respiration redevient facile ; cette jeune fille est euphorique, elle se lève, s'alimente normalement.

Le 1^{er} août, les règles réapparaissent après la troisième injection de folliculine.

Elles sont normales en abondance, durent quatre jours.

On cesse alors toute thérapeutique.

Les crises de dyspnée ne sont pas réapparues. L'état gé-

néral s'améliore tous les jours, elle pèse 43 kgr. le 10 août.

Malheureusement nous n'avons pu suivre plus longtemps la malade qui, fin août, a été évacuée en province.

Elle pesait alors 45 kilos, et depuis plus d'un mois et demi elle n'avait eu la moindre gêne respiratoire.

En résumé : état de mal asthmatique coïncidant avec une aménorrhée et enrayée par la folliculithérapie.

B. — Observation Widal, Abrami, de Gennes.

De l'observation que nous rapportons, rapprochons l'observation de Widal, Abrami, de Gennes (*Presse médicale*, 6 mai 1922).

OBSERVATION (résumé).

« Il s'agit d'une femme de 40 ans qui entre à l'hôpital le 4 mai 1921 pour des accidents dyspnéiques. Le début des accidents remonte à l'âge de 14 ans au moment où apparaissent les premières règles.

La malade a alors une crise d'asthme typique.

Elle reste sans aucun trouble pendant deux ans.

A 16 ans, nouvelle attaque d'asthme, puis accalmie de 3 ans.

A l'âge de 19 ans, à l'occasion d'un retour à la campagne une troisième attaque se produit plus violente que les précédentes et prolongée pendant sept jours, par accès subintrants.

A partir de cette date, la malade ne cesse de présenter en permanence une dyspnée paroxystique survenant chaque matin au réveil, indépendamment de toute cause occasion-

nelle et se prolongeant pendant une heure. Dans la journée elle présente en outre des crises dyspnéiques fréquentes à propos de tout effort.

A 21 ans survient, sans cause apparente, une nouvelle grande attaque d'asthme plus forte et plus longue que les précédentes. Les crises matutinales persistent.

A 24 ans, la malade devient enceinte et le premier signe révélateur de la grossesse est constitué par *la disparition immédiate et complète de tous les accidents dyspnéiques*. Cette accalmie persiste entière pendant toute la durée de la grossesse et au delà d'un accouchement normal accompli sans incidents, jusqu'au moment précis du retour de couches. C'est deux jours avant le retour des règles que les accidents dyspnéiques reparaissent avec la même intensité, les mêmes caractères que précédemment.

Pendant deux ans cet état persiste inchangé, caractérisé par une crise dyspnéique chaque matin, quelques accès fugaces l'après-midi, et de grandes crises d'asthme survenant sans cause apparente.

A l'âge de 37 ans les règles de la malade cessent brusquement. Or à partir de cette date les grandes crises d'asthme disparaissent complètement.

De plus, dès le jour de la cessation des règles, des troubles d'hypothyroïdie apparaissent qui vont en s'exagérant.

Le traitement thyroïdien améliore le myxoedème et fait disparaître les crises d'asthme.

La suppression du traitement fait réparaître non seulement les signes de myxoedème, mais aussi les crises de dyspnée. »

Ainsi dans cette observation, l'asthme est régi par la vie sexuelle du malade.

Apparu à la puberté, il disparaît pendant la grossesse, s'atténue à la ménopause pour être ensuite fonction des troubles de la thyroïde.

*
**

Ces deux observations montrent les rapports étroits qui existent entre le terrain asthmatique et les troubles endocriniens.

C'est la suppression des règles qui dans un cas amène la sédation, dans l'autre augmente la fréquence des crises d'asthme.

Les cas sont nombreux en littérature où l'on trouve chez un malade des rapports entre l'asthme et l'état ovarien ; et nous n'en voulons pour preuve que les nombreuses observations où la grossesse tantôt améliore, tantôt aggrave l'asthme.

IV

TRAITEMENT PATHOGÉNIQUE DE L'ASTHME

Divers facteurs interviennent dans l'asthme et l'étude de tout asthmatique comporte une quadruple recherche :

- a) instabilité vago-sympathique,
- b) cause déclenchante de la crise,
- c) épine localisatrice,
- d) terrain.

A chacun de ces éléments pathogéniques correspondent des traitements particuliers.

a) Instabilité vago-sympathique. Son traitement.

La théorie classique tend à attribuer à l'asthme une pathogénie vagotonique exclusive. Elle fait du spasme des muscles de Reissessen l'élément essentiel de la dyspnée.

Expérimentalement Sandmann, Einthoven, Fran-

çois Franck ont pu réaliser ce syndrome de broncho-spasme chez l'animal.

Cependant l'hyperexcitabilité du pneumo-gastrique des asthmatiques apparut bientôt comme beaucoup moins fréquente qu'on ne l'avait cru.

Danielopolu introduisit la notion de vagotonie et de sympathicotonie locales.

L'étude de la physio-pathologie de la crise d'asthme montre que les deux systèmes pneumogastrique et sympathique interviennent.

Le pneumogastrique produit le broncho-spasme, la tétanisation des muscles inspireurs ; le sympathique, l'apparition des phénomènes congestifs de la muqueuse, l'hypersécrétion.

Jacquelin, Joly et Soullignac ont même individualisé récemment des asthmes sympathicotoniques d'emblée.

En réalité, le plus souvent, il y a chez les asthmatiques déséquilibre vago-sympathique.

*
* *

Le médicament même de ce déséquilibre est le traitement essentiel de l'asthme : *l'adrénaline*.

C'est avant tout le traitement de la crise elle-même.

Solution d'adrénaline au 1/1.000 injectée par voie sous-cutanée (1 cm³) : elle amène ordinairement une sédation de la dyspnée en quelques minutes. Elle est habituellement bien supportée même à doses considérables.

L'éphédrine, à la dose de 2 à 10 centigrammes est aussi un calmant de la crise.

Ces deux substances adrénaline, éphédrine peuvent modifier favorablement le déséquilibre vago-sympathique.

Il est à remarquer cependant l'intolérance à ces deux substances des asthmes sympathico-lytiques.

On peut essayer d'augmenter l'action sur le système vago-sympathique en prescrivant des barbituriques : gardénal, belladone, dont l'action doit être prolongée avant de juger d'un résultat d'ailleurs variable.

A ces médicaments, il faut ajouter les interventions sur le sympathique : Infiltration ou résection d'un ou des deux ganglions stellaires qui ont donné dans les mains de Leriche et Fontaine, des résultats appréciables.

b) Cause déclenchante de la crise.

Son traitement.

Widal, Abrami, Brissaud et Joltrain ont montré que beaucoup d'accès d'asthme semblent dus à un choc colloïdo-clasique survenant à la faveur d'une hypersensibilité anaphylactique ou même en dehors de toute sensibilisation. Cette crise humorale aurait secondairement une action sur le système nerveux vago-sympathique.

Les substances sensibilisatrices sont légion. Peuvent être d'ordre alimentaire, médicamenteuse ; ce peu-

vent être des antigènes agissant sur les voies respiratoires.

Et l'on recherchera les causes en vue d'une désensibilisation spécifique par l'interrogation, les tests cutanés.

En réalité, et malgré les exemples classiques et fameux, une sensibilisatrice unique est exceptionnelle.

Dans d'autres cas, le choc, lié au déséquilibre humoral du sujet, suffit à mettre en évidence des causes multiples et infimes parmi lesquelles les influences climatiques méritent d'être placées au premier plan.

c) Epine localisatrice. Son traitement.

C'est habituellement une épine respiratoire qui localise au niveau du poumon les troubles morbides.

Parmi ces épines deux sont particulièrement à envisager :

- les lésions pulmonaires et avant tout la tuberculose ;
- les lésions nasales.

La tuberculose pulmonaire, sous forme de tuberculose fibreuse plus ou moins étendue et le traitement de ces asthmes est particulièrement décevant.

Les lésions nasales sont fréquemment incriminées dans la genèse de l'asthme.

En réalité, leur traitement n'amène que rarement la guérison des crises d'asthme (Jacquelin).

Il résulte que l'on ne saurait garder qu'un espoir

extrêmement réduit sur le traitement des lésions nasales des asthmatiques.

Quant aux autres épines irritatives que l'examen peut déceler on pourra les supprimer sans fonder trop d'espairs sur cette thérapeutique.

d) Le terrain asthmogène. Son traitement.

« Les phénomènes de choc que l'on observe en clinique semblent ne pouvoir se développer, dans bien des cas, qu'à la faveur d'un terrain particulier, d'une prédisposition anormale de l'organisme. C'est à ce terrain spécial, propre à l'éclosion des phénomènes de choc, que nous avons donné le nom de diathèse colloïdo-clasique. Tout se passe en effet comme si, chez les sujets atteints d'asthme, de rhume des foins, d'urticaire, d'œdème de Quincke, l'équilibre colloïdo-plasmatique, au lieu d'être suffisamment stable pour supporter sans dommage l'action des causes habituelles de colloïdoclasie, se rompait sous les influences en apparence les plus banales et provoquait ainsi les accidents de choc. Cette diathèse, on ne la retrouve pas seulement, ainsi que nous l'avons montré, à l'origine de phénomènes de choc qui ne dépendent d'aucune sensibilisation et représentent de véritables idiosyncrasies ; c'est elle qui explique encore que parmi tous les organismes pourtant soumis à l'inhalation des mêmes particules et à l'ingestion des mêmes aliments, seul un petit nombre est susceptible de s'y

sensibiliser, en un mot de s'anaphylactiser. » (Widal, Abrami, de Gennes).

Parmi les causes qui réalisent le terrain propice au développement des crises d'asthme, il en est une qui semble fréquente : c'est le fonctionnement défectueux des glandes à sécrétion interne.

Parmi les glandes endocrines, il en est deux dont l'action semble primordiale ; ce sont : la thyroïde et l'ovaire.

L'action de la thyroïde est évidente. Les nombreuses observations d'asthme accompagnant des dysthyroïdies, d'asthme amélioré par le traitement d'un myxoedème, d'une maladie de Basedow en apporte la preuve.

L'action de l'ovaire, agissant indépendamment de la thyroïde a été plus discutée.

C'est Salter, en 1860, qui pour la première fois parle d'un asthme hystérique attachant au mot hystérique la signification d'origine utérine.

Mais Germain Sée puis Trousseau nient les rapports de l'asthme et des périodes génitales de la femme.

C'est surtout Léopold Lévi et Henri de Rothschild qui ont mis en pleine lumière la notion des asthmes endocriniens.

Des observations de Maranon, de Widal, Abrami, de Gennes, la thèse de Mounier-Kuhn en 1926 viennent apporter de nouvelles constatations.

Au Congrès de l'Asthme (en 1932) des renseignements assez divergents sont apportés.

Alors que par de Gennes, les résultats de l'opothérapie sont, dans l'asthme, assez exceptionnels, pour Maranon, pour L. Lévi, l'asthme ovarien est fréquent.

Quel est le rôle joué par la fonction endocrinienne de l'ovaire dans le mécanisme de l'asthme ?

Pour Maranon il ne s'agit pas d'un asthme spécial de pathogénie endocrinienne ; la fonction endocrine agit seulement en exagérant les facteurs asthmo-gènes latents qui sont :

- 1° l'instabilité humorale,
- 2° le déséquilibre neuro-végétatif.

Ainsi l'ovaire agit non seulement en modifiant le terrain, mais aussi comme facteur du déséquilibre vago-sympathique.

Pour beaucoup d'auteurs cette action de l'ovaire se fait par l'intermédiaire du corps thyroïde. Le dysfonctionnement ovarien crée un dysfonctionnement thyroïdien qui agit sur le sympathique.

Et ceci explique l'observation de Widal que nous rapportons à l'asthme d'abord réglé par la vie génitale et ensuite influencé par les troubles thyroïdiens.

L'explication que donnent Pasteur-Vallery-Radot et Hamburger des migraines coïncidant avec la fonction menstruelle peut valoir aussi bien pour les crises d'asthme.

On a pensé que le phénomène initial était l'excitation du sympathique au niveau même de l'ovaire. Cette hypothèse ne saurait être retenue.

D'autres auteurs se sont demandé si la migraine

menstruelle n'était pas un cas particulier des mi-graines anaphylactiques.

Cette opinion a été défendue de diverses façons, soit qu'on ait envisagé la menstruation elle-même comme une manifestation d'anaphylaxie (Bouché et Hustin, Goradini), — l'organisme étant sensibilisé à une des substances élaborées par l'ovaire et plus spécialement par le corps jaune (J. Lermayez) — soit qu'on ait admis que le choc menstruel favorisait les chocs anaphylactiques comme l'ont montré les expériences de Hofbauer.

« Beaucoup plus simplement, il nous semble que la menstruation, du fait des modifications importantes qui se produisent dans l'organisme, réalise des conditions particulièrement favorables à l'éclosion de la crise migraineuse, les observations de malades qui présentent à la fois des crises menstruelles et des crises inter-menstruelles sont en faveur de ce rôle simplement favorisant de la période des règles. »

Quoiqu'il en soit, quel que soit le rôle joué par l'ovaire dans la genèse de l'asthme, l'examen de toute asthmatique comporte la recherche d'un trouble génital.

Tantôt patent, tantôt au contraire extrêmement difficile à déceler, ce dysfonctionnement ovarien a une importance capitale.

Bien souvent et c'est le cas de notre malade, une thérapeutique folliculinique viendra améliorer un asthme grave, rebelle aux autres thérapeutiques.

CONCLUSIONS

1° Les traitements actuels de l'asthme sont nombreux, et ont chacun à leur actif de beaux résultats.

A chaque asthmatique correspond un traitement particulier basé avant tout sur les conditions d'apparition des crises, sur les causes à l'origine de l'état asthmatique.

2° L'injection sous-cutanée d'adrénaline associée à l'extrait d'hypophyse nous a donné des résultats remarquables comme calmant des crises. 4 à 5 milligrammes d'adrénaline ont pu être faits dans les 24 heures sans accident cardiaque, sans accoutumance.

3° Le traitement modificateur du système vago-sympathique a été peu opérant. Teinture de belladone, éphédrine, gardénal ont été pris quotidiennement sans amélioration.

4° Le traitement calcique, dont on connaît l'efficacité fréquente, qu'il modifie par de petits chocs l'équilibre colloïdal des humeurs, qu'il agisse sur une hypocalcémie d'origine parathyroïdienne, peut être complètement inopérant.

5° Les méthodes de désensibilisation spécifique ne peuvent pas être employées dans tous les cas : Les substances auxquelles les asthmatiques sont sensibilisés ne pouvant souvent être mises en évidence.

6° La suppression de l'épine irritative nasale n'a pas donné de résultats dans l'observation que nous rapportons.

7° L'infiltration du ganglion sympathique stellaire ne donne pas toujours d'amélioration.

8° Dans l'observation que nous rapportons, c'est le traitement ayant pour but de modifier la constitution de l'asthmatique qui, seul, a donné un résultat appréciable.

La thérapeutique folliculinique nous a permis d'obtenir une sensible amélioration de l'asthme chez la femme.

S'agit-il là d'une guérison ? Nous ne le croyons pas. Nous pensons ultérieurement suivre cette malade. En particulier si de nouvelles crises surviennent, voir si elles coïncident avec une aménorrhée, si elles cèdent de nouveau à la folliculine. Ultérieurement, étudier le cas échéant les effets d'une grossesse. Suspendra-t-elle les crises comme dans l'observation de Vidal, Abrami, de Gennes ?

Nous ne pouvons le dire actuellement.

Vu : Le Président de la thèse
M. VILLARET.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALICE (Carlo). — Asthmes d'origine ovarienne. *Bulletin médical*, 7 déc. 1935.
- BRULÉ (M.), HILLEMAND (P.), DELARUE (J.) et NETTER (A.). — Un nouveau cas de mort au cours d'une crise d'asthme. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 31 mai 1935.
- CORADINI et PEGORANO. — Sur l'anatomie pathologique de l'asthme bronchique. *Rivista di clinica medica*, février 1934.
- CORDIER (MOUNIER-KUHN). — Le facteur endocrinien chez les asthmatiques. *Lyon médical*, 15 août 1926.
- CORDIER. — Le foie et les glandes endocrines dans l'asthme. Congrès international de l'Asthme. Mont-Dore, 4 et 5 juin 1932.
- DANIELOPOLU. — Sur la pathogénie de l'asthme et son traitement médical et chirurgical. *Presse médicale*, 1925.
- FISHBERG. — Treatment of certain forms of asthma with ovarian substance. *Med. and Surg.* Saint-Louis, 1918.
- GENNES (de). — Traitement du terrain asthmatique. Congrès international de l'asthme, Mont-Dore, 4 et 5 juin 1932.
- JONG (de). — Deux observations d'asthme d'origine ovarienne. *La Médecine*, mai 1927.
- JACQUELIN, JOLY (F.) et ALD'HUY (R.). — Asthme et tuberculose. *Bulletin médical*, 21 octobre 1933.

- JACQUELIN (A.), BAUDOIN, DANIEL et RÉVEILLAUD. — Modes de début de l'asthme. *Bulletin médical*, mai 1935.
- JACQUELIN (A.), JOLY et SOULIGNAC. — Les asthmes sympathicotoniques. *Monde médical*, janvier 1938.
- JACQUELIN (A.), JOLY (F.), et KRAUSE (M.). — Les asthmes graves et leur problème pathogénique. *Monde médical*, octobre 1936.
- KAMIENSKY (O. N.). — Bronchial asthma and genital sphere in women. *Odessky M. J.*, 1929.
- LÉVI (L.). — Pathogénie de l'asthme thyroïdien et ovarien. *Arch. gén. de Méd. de Paris*, 1912.
- LÉVI (L.) et ROTSCCHILD (Henri de). — Nouvelles études sur la physiopathologie du corps thyroïde et des autres glandes endocrines. Doin, édit., 1911.
- LERICHE et FONTAINE. — Position actuelle du traitement chirurgical de l'asthme bronchique. *Arch. médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire*, 1928.
- LOUBAT-MAGNAN. — Asthme utéro-ovarien. *Revue de Chirurgie*, sept. 1931.
- MARANON. — La edad critica. Ruiz Hermanos, Madrid, 1919.
- MARANON. — De l'asthme endocrinien. Congrès international de l'asthme. Mont-Dore, 4 et 5 juin 1932.
- MOUNIER-KUHN. — Asthme et glandes endocrines, la thyroïde en particulier. Essai physico-pathologique, clinique et thérapeutique. Thèse de Lyon, 1926.
- PASTEUR VALLERY-RADOT et CLAUDE (François). — L'asthme bronchique. Doin, éd., 1932.
- PASTEUR VALLERY-RADOT et HAMBURGER (Jean). — Les migraines ; études pathogénique, clinique et thérapeutique. Masson et C^{ie}, éd. Paris, 1935.
- VERCEPIED. — L'asthme utérin (menstruation, suppression des règles, excitation génitale, grossesse, peuvent provoquer des accès, de même les affec-

tions utéro-ovariennes). Est-ce par trouble de la fonction de sécrétion interne de l'ovaire ou par l'hypertrophie thyroïdienne de la grossesse. Soc. méd. chir. de Liège, 12 mai 1910.

- L'asthme utéro-ovarien. (Rôle de la sécrétion des glandes thyroïdes, parathyroïdes et de l'hypophyse. Asthme et migraine). Soc. méd. chir. de Liège, 1910.

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Etude sur certains phénomènes de choc observés en médecine. Signification de l'hémoclasie. *Presse médicale*, 13 avril 1920.

WIDAL, ABRAMI, GENNES (de). — Colladocloène et glandes endocrines. Asthme et insuffisance thyro-ovariens. *Presse médicale*, 6 mai 1922.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
1. INTRODUCTION	9
2. LES ASTHMES GRAVES	11
3. LES OBSERVATIONS	14
A. — Observation personnelle	14
B. — Observation de Widal, Abrami et de Gennes.	22
4. LE TRAITEMENT PATHOGÉNIQUE DE L'ASTHME....	25
a) Instabilité vago-sympathique.....	25
b) Cause déclenchante de la crise.....	27
c) Epine localisatrice	28
d) Terrain.....	29
CONCLUSIONS.....	33
BIBLIOGRAPHIE.....	35

